

構造活相関研究とコンピューター

京都大学 名誉教授 藤田 稔夫

最近のコンピューター技術の発展は目覚しく、研究を進める上で非常に大きな恩恵をわれわれに与えてくれている。筆者は約50年間の研究生活のほとんどを、生理活性物質の構造活性相関の解析およびその関連分野で過してきた。ここでは筆者の研究を例にとり、構造活性相関研究が、コンピューターを利用することが可能になったおかげで、どのように展開していったかについて振り返ってみようと思う。

筆者はかつて、多数の置換 1-Naphthoic acid 関連化合物を合成ののち植物テスト(エンドウ子葉)により植物ホルモン(auxin)活性を測定し、活性強度の変化の様相が化合物のどのような構造変化と対応づけられるかを明らかにしようとした。1957年頃から福井謙一先生の研究室に伺って永田親義先生からフロンティア電子論と単純 Hückel MO による化合物の反応性指数の算出法を教えて頂き、手回しのタイガー計算機を用いていろいろな位置における近似 superdelocalizability を計算していた。当時は一個の化合物の計算を終えるのに大体一日かかった。1959年頃機会を得て、国産商用としては第一号といわれるリレー式 digital 型電気計算機 FACOM 128A の設置されている文部省統計数理研究所に計算をお願いすることが可能となった。共同研究ということにしてもらい自ら手を下すことはほとんどなかったが、現在に比べれば性能はずっと低いにもかかわらずごく短時間のあいだに計算値を output してくれるのを目の当たりにしたのがコンピューターとの初めてのめぐり合いである。植物ホルモン活性の強度は、立体的および疎水的因子がほぼ一定であるという条件が成立するとき、ある特定の位置において、植物側の基質中の求核的な、すなわち負に荷電している原子種との、相互作用にたいする近似 superdelocalizability とおよそパラレルに変化するという結論を導くことができた。

福井・永田両先生のお世話で、1961年から約2年のあいだアメリカ・カリフォルニア州 Pomona College の Corwin Hansch 先生のもとで研鑽する機会が与えられ、まず多数の置換 phenoxyacetic acid の構造と植物ホルモン活性との関係を解析するという課題に取りくむことになった。解析の過程で生理活性物質の活性強度の変化は、一般には分子の反応性(電子状態)のほか立体的および疎水的因子などによって同時に支配されるという作業仮説をたてた。それぞれの因子を定量的に表現する経験的な自由エネルギー関係パラメーターを独立変数とするとき、活性強度の変化はそれら独立変数項の線形関数で説明されることを置換 phenoxyacetic acid 系列だけでなく多数の実例に基づいて指摘し、のちに定量的構造活性相関と呼ばれることとなる概念を提唱することができたのである。定量的構造活性相関における線形関数の各項の係数および定数項は重回帰分析によって求められるが、これらの値については有意性の解析を行う必要がある。Pomona College では最初のうち、これらの計算に何個かのテンプレートを用いプログラムに応じてテンプレート上の端子を配線で連結する形式の計算機を用いていた。1970年頃からは京都大学大型計算機センターの

FACOM 230 および M シリーズの“近代的”コンピューターが漸次利用できるようになった。はじめのうちは、センターまで通って、パンチカードにデータを入力したうえで計算を依頼せねばならなかったがやがて研究室内に端末を設備し極めて利用しやすい状況となった。筆者らの定量的構造活性相関にかんする研究の多くはこのような環境で生まれたものである。

1986 年から 5 年間、米田幸夫先生を代表とする 科学技術庁の科学技術振興調整費による総合研究“化学物質設計等支援のための知識ベースシステム”に参加させていただいた。佐々木慎一先生の班に属し 新規な構造をもつ生理活性物質の分子設計に関して、過去に開発あるいは研究され publish された形で蓄積されている 膨大な数の種々の医農薬の化合物系列の構造の進化の過程に注目した。そして、これら化合物の相互間に起こっていると見做される構造の変換・進化の実際を データベース化するとともに、部分構造変換パターンをルール化した。任意の 構造変換を試みようとする構造を入力すれば、その構造にふくまれる部分構造に対応するルールが適用されて部分構造変換の行われたあとの化合物の構造が自動的に output されてくるというシステム EMIL (Example Mediated Innovation for Lead Evolution)の構築をてがけたのである。このプロジェクトは、定年の後 1998 年までは 富士通 (関西システムラボラトリー) の、その後は ハンガリーの ComGenex 社の協力を得て 現在も続けられている。

以上 筆者は 構造活性相関とそれに関係の深い生理活性分子設計の研究において、まず 極めて初歩的ではあったとはいえ理論化学計算を、ついで どちらかといえば統計的な数値計算を、第三は かなり複雑な過程を含むデータ処理を、それぞれコンピューター技術を活用してきたことになる。化学の領域において活用されるべきコンピューター技術の特長がカバーされていて、構造活性相関分野における 筆者のコンピューター体験が 必ずしも 筆者だけのものでないと思うのである。

コンピューター技術が 構造活性相関領域に対し、極めて大きな貢献を果たしてきたことは事実であるが、その反面 最近 コンピューター技術の 負の側面が指摘されてきているようである。というのは、この約十年間 新薬の生産性が 世界的規模で減少していることが問題視され、Structure-based Drug Design をはじめ、Combinatorial Synthesis や High-throughput Screening など 広義のコンピューター支援技術による新薬の実現が 期待はずれであったことと無関係ではないとする論説が 目立つようになってきたのである。筆者は Structure-based Drug Design, Combinatorial Synthesis, および High-throughput Screening のそれぞれは 立派な技術であると信ずる。論説の指摘が正しいとすれば 新薬設計および開発の領域での これらの技術にたいする認識と適用のされ方が、いみじくも“ラスベガス アプローチ”とよばれるような 過りに基づいていたのではないかと思う。そして コンピューターの性能があまりにも向上してきたために user がコンピューターに甘え、構造活性相関・分子設計関係の software の friendliness を追い求めすぎていることとも関係があるように思う。構造活性相関・分子設計の研究領域に対し コンピューター支援方法が“適正”に かつ 有効に適用されるとともに、コンピューター化学の領域が更に大きく躍進することを望む。